

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

PCT

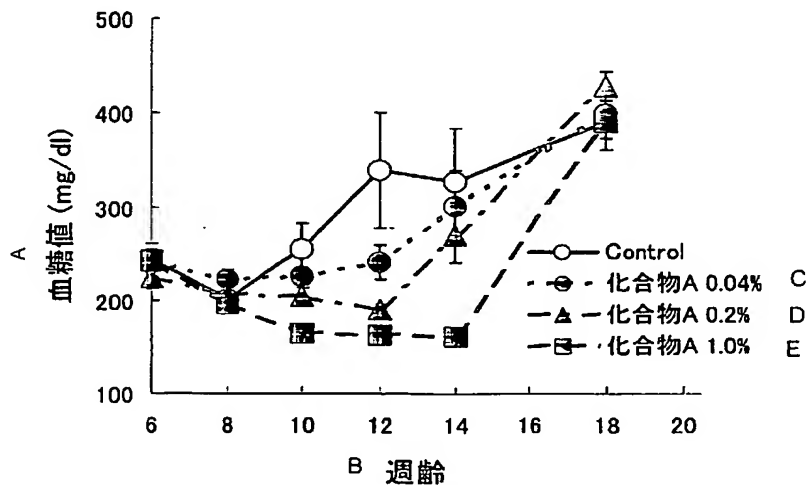
(10) 国際公開番号  
WO 2004/009118 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/4985, 31/517, 31/675, A61P 3/10, 9/10, 9/12, 43/00, C07D 239/94, 417/12, 471/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009348
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 23 日 (23.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-213898 2002 年 7 月 23 日 (23.07.2002) JP  
特願 2002-366844  
2002 年 12 月 18 日 (18.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 大志 (YOSHIDA, Taishi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 奥野晃 (OKUNO, Akira) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE FOR THE ONSET OF DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病の発症予防薬



A...BLOOD SUGAR LEVEL (mg/dl)  
B...AGE IN WEEKS  
C...COMPOUND A 0.04%  
D...COMPOUND A 0.2%  
E...COMPOUND A 1.0%

(57) Abstract: A medicinal composition comprising, as the active ingredients, a preventive for diabetes, diabetic complications, hyperlipemia, hypertension, arteriosclerosis, great vessel injury, etc. and an FBPase inhibitor enabling the treatment of IGT. This composition is highly safe and can be easily and continuously used over a prolonged time.

[続葉有]



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 本発明は、安全で長期間容易に継続できる糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、高血圧症、動脈硬化症、大血管障害等の予防薬及びIGTの治療をすることができる、FBPase阻害剤を有効成分として含有する医薬組成物である。

## 明 細 書

## 糖尿病の発症予防薬

## 5 (技術分野)

本発明は、フルクトース 1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 阻害剤を含有する糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、高血圧症、動脈硬化症、大血管障害等の予防薬 (好適には糖尿病の予防薬である。) に関する。

10 また、本発明は、FBPase阻害剤を含有する耐糖能不全 (IGT: impaired glucose tolerance) の治療薬又は予防薬に関する。

更に、本発明は、FBPase阻害剤を有効成分として含有する上記疾病の予防のための組成物、上記疾病の予防若しくは治療のための医薬を製造するためのFBPase阻害剤の使用、FBPase阻害剤の薬理的な有効量を温血動物 (好適には人間である。) に投与する上記疾病の予防若しくは治療方法又は、上記疾病の予防若しくは治療のためのFBPase阻害剤の投与に関する。

## (背景技術)

20 糖尿病の患者数は1999年の段階で、日本国内に約690万人、世界においては約1.5億人とも言われ、さらに年々増加の傾向を示しており、その治療法の開発は重要な課題となっている。

従来、糖尿病の治療にはインスリン療法などのいくつかの薬剤治療法が行われているが、米国においては糖尿病治療が経済や医療に与える直接、間接的なコストが年間10兆円を超えるに至り、その高額化が新たな問題となってきた。

25 近年、米国における大規模な臨床試験 (Diabetes Prevention Program) により、治療よりも安価に対処できる糖尿病予防の重要性が指摘されてきた。実際、その臨床試験の結果によって、運動療法及びメトフォルミン療法の糖尿病予防における有効性が示されたが、同時に、メトフォルミン療法群の約80%に副作用として下痢等の消化器症状が見られた (例えば、「ザ ニュー

イングランド ジャーナル オブ メディシン (The New England Journal of Medicine)」(英国) 2002年、第346巻、p. 393-403参照。)。さらに、メトフォルミンには稀ではあるものの乳酸アシドーシスという副作用もあり、肝臓や腎臓に問題のある患者にはなかなか投与しにくい事も知られている。運動療法にしても、長期間の継続は、精神的、時間的に困難であるという事から、現在、安全かつ長期間容易に継続できる糖尿病発症の予防手段が求められている。

一方、糖尿病予防の観点から、糖尿病のリスクファクターの検討もなされている。中でも、IGTは、食後の血糖値が健常人に比べて著しい高値を示す疾患であり、将来、高い確率で糖尿病に進展することが知られる。のみならず、最近の研究によれば、高インスリン血症を伴うIGTが頸動脈内中膜複合体の肥厚、虚血性心電図変化、血管れん縮性狭心症など動脈硬化初期病変と関連する事が指摘され、IGT状態から糖尿病への進展予防に加えて、IGT自体の治療の重要性も高まっている(例えば、「ダイアベトロジー (Diabetologia)」(独国) 1995年、第38巻、p. 585-591参照。)。さらに、例えばIGTと心血管系疾患の関連についても研究が進んでいる(例えば、「ダイアベテス ケア (Diabetes Care)」(米国) 1999年、第22巻、p. 920-924参照。)

また、現在FBPase阻害剤として知られている化合物はいくつか存在するが、FBPase阻害剤が糖尿病の予防薬、IGTの予防又は治療薬として有用であることはまったく知られていない(例えば、国際公開第01/47935号公報、国際公開第99/47549号公報及び「バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)」(オランダ) 2001年、第11巻、p. 17-21参照。)

(発明の開示)

糖尿病は高血糖を主な症状とする慢性代謝疾患の一つであり、例えば、末梢神経

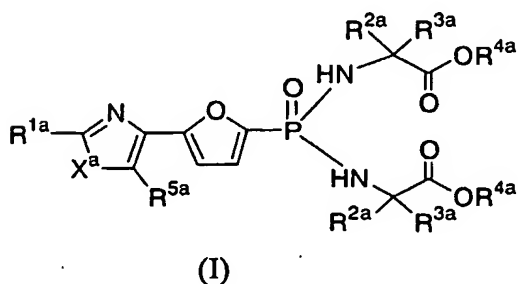
障害、自立神経障害、糖尿病性網膜症、白内障、失明、糖尿病性腎症、腎不全、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、心疾患、糖尿病性壊疽、感染症といった多くの疾患を引き起こすリスクファクターとなる。また、高脂血症は糖尿病患者に多く見られる症状であり、糖尿病との関連が強く示唆され、例えば、脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの大血管障害の危険因子として重要である。従って、糖尿病を予防することは、神経障害、網膜症、白内障、微小血管障害、動脈硬化症、腎症などといった糖尿病性合併症のみならず、高脂血症を危険因子とする大血管障害をも予防することにもつながり、その重要性はきわめて高いものである。

そこで、本発明者らは、安全で長期間容易に継続できる糖尿病等の発症予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、FBPase阻害剤を含有する薬剤が優れた糖尿病等の発症予防効果を有し、かつ安全性も高いことを見出し、発明を完成した。

また、FBPase阻害剤を含有する薬剤は、IGT（特に糖尿病発症の前段階症状の一つであるIGT）の改善に優れた効果を有することを併せて見出し、発明を完成した。

即ち、本発明は、安全で長期間容易に継続できる糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、高血圧症、動脈硬化症、大血管障害等の予防薬としてFBPase阻害剤を含有する薬剤を提供する。また、本発明は、IGTの治療薬又は予防薬としてFBPase阻害剤を含有する薬剤を提供する。

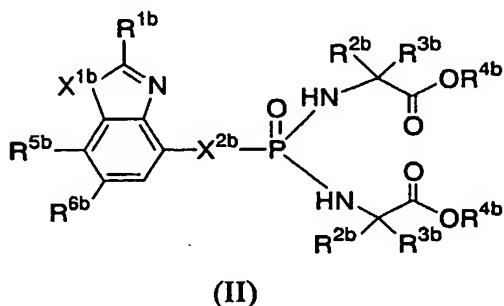
本発明において「FBPase阻害剤」とは、FBPaseの作用を阻害する薬剤であれば特に限定はないが、好適には、一般式（I）



[式中、X<sup>a</sup>は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>1a</sup>は水素原子、ハロゲ

ン原子、C 1 - 6 アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1 - 6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1 - 4 アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC 1 - 4 アルキル基を示し、 $R^{5a}$ は水素原子、C 1 - 6 アルキル基又はC 1 - 6 アルキルチオ基を示す。] で表

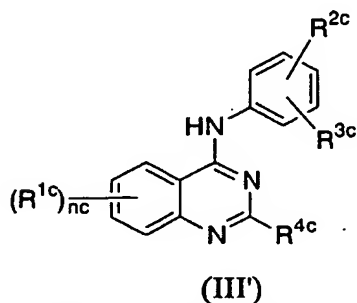
5 される化合物若しくはその薬理上許容される塩、一般式（I I）



[式中、 $X^{1b}$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^{2b}$ はC 1 - 4 アルキレン基、C 1 - 4 オキシアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又はC 1 - 4 チオアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 $R^{1b}$ は

10 水素原子、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1 - 6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1 - 4 アルキル基を示し、 $R^{4b}$ はC 1 - 4 アルキル基を示し、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC 1 - 6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。] を有する化合物若

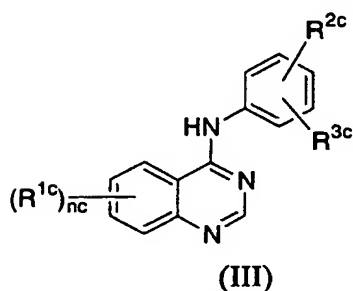
15 しくはその薬理上許容される塩、一般式（I I I'）



[式中、 $R^{1c}$ はC 1 - 4 アルコキシ基を示し、 $R^{2c}$ 及び $R^{3c}$ は同一若しくは異なって、チアゾリル基（該チアゾリル基はメチル基又はメトキシ基で1個置換され

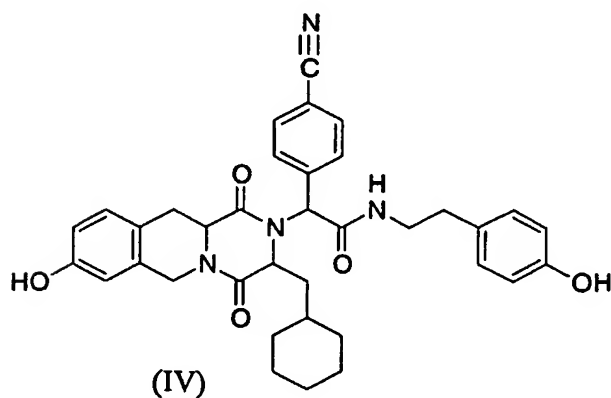
ていてもよい)、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、 $R^{4c}$ はC 1 - 3 アルキル基 (該アルキル基はイミダゾリル基に 1 個置換されていてもよい)、C 1 - 3 ハロアルキル基、C 1 - 3 アミノアルキル基又は水素原子を示し、 $n^c$ は 1 乃至 3 の整数を示す。] を有する化合物、一般式 (I I I)

5



[式中、 $R^{1c}$ はC 1 - 4 アルコキシ基を示し、 $R^{2c}$ 及び $R^{3c}$ は同一若しくは異な  
って、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、 $n^c$ は 1 乃至 3 の整数を示  
す。] を有する化合物若しくはその薬理上許容される塩、又は下記式 (I V) で表  
される

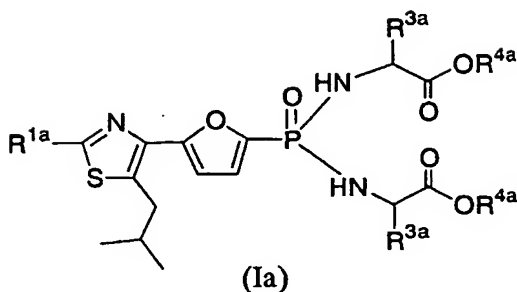
10



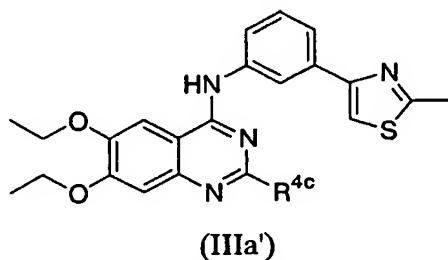
2 - (4 - シアノフェニル) - 2 - [(3 S, 11 a S) - 3 - シクロヘキシルメ  
チル - 8 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 11, 11 a -  
オクタヒドロピラジノ [1, 2 - b] イソキノリン - 2 - イル] - N - [2 - (4  
- ヒドロキシフェニル) エチル] アセトアミド若しくはその薬理上許容される塩で  
ある。

15

さらに好適には一般式 (I a)



[式中、 $R^{1a}$ はアミノ基（該アミノ基はC 1－6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{3a}$ は水素原子又はC 1－4 アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC 1－4 アルキル基を示す。] を有する化合物、2－アミノ－5－イソブチル－4－{2－[5－(N, N'－ビス((S)－1－エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2－アミノ－5－イソブチル－4－{2－[5－(O－(2－ビス(N－(1－メチル－1－エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2－アミノ－5－プロピルチオ－4－{2－[5－(N, N'－(1－(S) エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2－アミノ－5－プロピルチオ－4－{2－[5－(N, N'－(1－メチル－エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、若しくは一般式 (III a')



[式中、 $R^{4c}$ はC 1－3 アルキル基（該アルキル基はイミダゾリル基に1個置換されていてもよい）、C 1－3 ハロアルキル基、C 1－3 アミノアルキル基又は水素原子を示す。] を有する化合物又はその薬理上許容される塩である。

特に好適には、2－アミノ－5－イソブチル－4－{2－[5－(N, N'－ビス((S)－1－エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2－アミノ－5－イソブチル－4－{2－[5－(O－(2－ビス(N－

(1-メチル-1-エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'- (1-(S) エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'- (1-メチル-エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、(6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イル) - (3-エチニル-4-フルオロフェニル)-アミン、(6, 7-ジエトキシ-キナゾリン-4-イル) - [3-(2-メチル-チアゾール-4-イル) フェニル]-アミン、(2-アミノエチル-6, 7-ジエトキシ-キナゾリン-4-イル) - [3-(2-メチル-チアゾール-4-イル) フェニル] アミン又はその薬理上許容される塩である。

一般式 (I)、(I a)、(I I) で表される化合物、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'- (1-(S) エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール、及び2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'- (1-メチル-エトキシカルボニル) エチル) ホスホンアミド] フラニル} チアゾール並びにその薬理上許容される塩は、国際公開第01/47935号公報に記載されており、製造することができる。

一般式 (I I I') で表される化合物、式 (I I I a') で表される化合物、式 (I I I b) で表される化合物、及び式 (I I I c) で表される化合物並びにその薬理上許容される塩は、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 45巻3865-3877頁2002年に記載されており、記載されている方法に準じて製造することができる。

一般式 (I I I) で表される化合物、及び式 (I I I a) で表される (6, 7

ージメトキシキナゾリン-4-イル)-(3-エチニル-4-フルオロフェニル)-アミン並びにその薬理上許容される塩は、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) 11巻17-21頁2001年  
5 及び国際公開第01/47935号公報に記載されており、製造することができる。

(IV) で表される2-(4-シアノフェニル)-2-[(3S, 11aS)-3-シクロヘキシルメチル-8-ヒドロキシ-1, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 6, 11, 11a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-b]イソキノリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド及びその薬  
10 理上許容される塩は、国際公開第99/47549号公報に記載されており、製造することができる。

なお、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾールは、  
15 L-アラニン, N, N'-[[5-[2-アミノ-5-(2-メチルプロピル)-4-チアゾリル]-2-フラニル]ホスフィニリデン]ビス-, ジエチルエステルと記載されることもある。2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'-  
20 (1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾールは、L-アラニン, N, N'-[[5-[2-アミノ-5-プロピルスルファニル-4-チアゾリル]-2-フラニル]ホスフィニリデン]ビス-, ジエチルエステルと記載されることもある。

本発明において、「C1-3アルキル基」とは、炭素数が1乃至3個の直鎖又は分枝状のアルキル基のことであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルを挙げることができ、R<sup>4c</sup>において好適には、メチル基又はエチル基である。

25 本発明において、「C1-4アルキル基」とは、炭素数が1乃至4個の直鎖又は分枝状のアルキル基のことであり、例えば、前記「C1-3アルキル基」の例として挙げた基又は、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル又はtert-ブチル基を挙げることができ、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3b</sup>及びR<sup>4b</sup>において好適には、

メチル基、エチル基又はイソブチル基である。

本発明において、「C 1 - 6 アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキル基のことであり、例えば、前記「C 1 - 4 アルキル基」の例として挙げた基又は、n - ペンチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、  
5 1 - エチルプロピル、n - ヘキシル、イソヘキシル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル若しくは、2 - エチルブチル基を挙げることができ、 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ において好適には炭素数  
10 1乃至4個の直鎖又は分枝状アルキル基である。

「C 1 - 6 アルコキシ基」とは、前記「C 1 - 6 アルキル基」が酸素原子を介して結合する基のことであり、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペントキシ、n - ヘキシルオキシ基を挙げることができ、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ において好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状アルコキシ基であり、特に好適には  
15 メトキシ基である。 $R^{1c}$ において好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状アルコキシ基であり、特に好適にはエトキシ基又はメトキシ基である。

「C 1 - 4 アルキレン基」とは、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状のアルキレン基のことであり、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、トリメチレン、  
20 テトラメチレン、1 - メチルトリメチレン、2 - メチルトリメチレン又は3 - メチルトリメチレン基を挙げることができ、 $X^{2b}$ において好適にはメチレン基である。

「C 1 - 4 オキシアルキレン基」とは、前記「C 1 - 4 アルキレン基」の一端が酸素原子を介して結合する基のことであり、例えば、オキシメチレン、オキシメチルメチレン、オキシエチレン、オキシトリメチレン又はオキシテトラメチレン基を  
25 挙げることができ、 $X^{2b}$ において好適にはオキシエチレン基又はオキシメチレン基である。

「C 1 - 4 チオアルキレン基」とは、前記「C 1 - 4 アルキレン基」の一端が硫黄原子を介して結合する基のことであり、例えば、チオメチレン、チオメチルメチ

レン又はチオエチレン基を挙げることができ、 $X^{2b}$ において好適にはチオエチレン基又はチオメチレン基である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{3c}$ において好適には、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であり、更に好適には臭素原子又は塩素原子である。

「C 1－4 アルキルチオ基」とは、前記「C 1－4 アルキル基」が硫黄原子を介して結合する基のことであり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、イソプロピルチオ、n－ブチルチオ、イソブチルチオ、s－ブチルチオ又はtert－ブチルチオ基を挙げることができ、 $R^{5a}$ において好適にはn－プロピルチオ基である。

本発明において、「C 1－3 ハロアルキル基」とは、前記「C 1－3 アルキル基」にハロゲン原子が置換した基であり、例えば、クロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2，2，2－トリフルオロエチル、2，2，2－トリクロロエチル、2－ブromoエチル、2－クロロエチル、2－フルオロエチル、2－ヨードエチル、3－クロロプロピル基を挙げることができ、 $R^{4c}$ において好適には、クロロメチル基又はクロロエチル基である。

本発明において、「C 1－3 アミノアルキル基」とは、前記「C 1－3 アルキル基」にアミノ基が置換した基であり、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル基を挙げることができ、 $R^{4c}$ において好適には、アミノエチル基である。

本発明において、 $X^a$ 及び $X^{1b}$ は同一又は異なって、好適には硫黄原子である。

本発明において、 $X^{2b}$ は好適には、C 1－4 オキシアルキレン基である。

本発明において、 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は同一又は異なって、好適にはアミノ基（該アミノ基はC 1－6 アルキル基で置換されていてもよい）であり、更に好適にはアミノ基である。

本発明において、 $R^{2a}$ は好適には、水素原子である。

本発明において、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一又は異なって、好適にはC 1－4

アルキル基である。

本発明において、 $R^{4a}$ 及び $R^{4b}$ は同一又は異なって、好適にはメチル基又はエチル基である。

5 本発明において、 $R^{5a}$ は好適にはC 1－6アルキル基又はC 1－6アルキルチオ基であり、更に好適にはC 1－4アルキル基又はC 1－4アルキルチオ基である。

本発明において、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一又は異なって、好適にはC 1－6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で置換されていてもよい）であり、更に好適にはC 1－4アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－4アルキル基で置換されていてもよい）である。

10 本発明において、 $R^{1c}$ は好適には、メトキシ基又はエトキシ基である。

本発明において、 $R^{2c}$ 及び $R^{3c}$ は同一又は異なって、好適にはチアゾリル基（該チアゾリル基はメチル基又はメトキシ基で1個置換されていてもよい）エチニル基又はハロゲン原子であり、更に好適にはチアゾリル基（該チアゾリル基はメチル基で1個置換されていてもよい）エチニル基、塩素原子又はフッ素原子である。

15 本発明において、 $R^{4c}$ は好適には、C 1－3アミノアルキル基又は水素原子であり、更に好適にはアミノエチル基又は水素原子である。

本発明において、 $n^c$ は好適には、1又は2である。

20 本発明において「糖尿病」とは、糖尿病（Journal of Japan Diabetes Society）42巻5号385－404頁1999年、ダイアベテス ケア（Diabetes Care）20巻1183－1197頁及びダイアベテス メディシン（Diabetes Medicine）15巻539－553頁に記載された疾患であり、例えば、1型糖尿病、2型糖尿病などが挙げられる。

25 本発明において「糖尿病の発症予防」とは、糖尿病の発症を阻止又は遅延させることであり、糖尿病発症の前段階の症状（例えば、耐糖能不全）の改善により糖尿病の発症を阻止又は遅延させることも含まれる。糖尿病の指標としては、血糖値の上昇、中長期的な血糖値コントロールの指標である糖化ヘモグロビンの上昇の阻止

又は遅延などが挙げられる。

本発明において「ＩＧＴ」とは、耐糖能不全のことであり、例えば食後の血糖値が健常人に比べて著しい高値となる疾患であり、将来、高い確率で糖尿病、動脈硬化症等に進展することが知られる。

5      本発明において「耐糖能不全に関連する疾患」とは、耐糖能不全から進展することが知られる疾患のことであり、例えば、糖尿病、糖尿病合併症、動脈硬化症、大血管障害、高血圧症などが挙げられる。

本発明の F B P a s e 阻害剤は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 35

20      なお、本発明の医薬の有効成分である F B P a s e 阻害剤は、立体異性体及び／  
又は幾何異性体が存在することがあるが、その各々あるいはそれらの混合物のいず  
れも本発明に包含される。

更に、本発明の医薬の有効成分である F B P a s e 阻害剤は、水和物又は溶媒和物として存在することがあるが、その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

更に、生体内において代謝されて、本発明の医薬の有効成分であるF B P a s e  
25 阻害剤に変換される化合物(例えばアミド誘導体のような、いわゆるプロドラッグ)  
もすべて本発明に包含される。

本発明において、FBPase阻害剤は、1種又は2種以上用いることができる。

本発明の F B P a s e 阻害剤、その薬理上許容される塩及びそのエステルは、

種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

5 注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、  
10 また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

15 上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg、更に好ましくは0.1mg）であり、上限として2000mg（好ましくは200mg、更に好ましくは20mg）を1回ないし数回投与することができる。  
20

#### （図面の簡単な説明）

第1図は、FBPase阻害剤である化合物Aの投与による血糖値の変化を示す図であり、第2図はFBPase阻害剤である化合物Aの投与による糖化ヘモグロビン率の変化を示す図であり、第3図はFBPase阻害剤である化合物Aの投与による血漿中トリグリセリド値の変化を示す図であり、第4図はFBPase阻害剤である化合物Aの投与による血漿乳酸値の変化を示す図であり、第5図はFBPase阻害剤である化合物Aの投与による血糖値曲線下面積の変化を示す図であ  
25

り、第6図はFBPase阻害剤である化合物Bの投与による血糖値曲線下面積の変化を示す図である。

(発明を実施するための最良の形態)

## 5 実施例

(実施例1)

2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール(化合物A)の投与による糖尿病の発症予防効果

- 10 糖尿病発症前の6週齢のGKラット(日本チャールスリバー)を使用し、化合物Aを0.04%、0.2%、1.0%(W/W、以下も同じ)の濃度で飼料(船橋農場(株)製ラット用飼料F2)に混ぜたものをそれぞれ一群4~6匹のラットに8週間自由摂食させて経口投与した(ラット1匹の一日の摂餌量は平均17.3g)。対照群には飼料のみを与えた。2週間おきに血液を採取し、その血糖値、血漿乳酸
- 15 値、血漿トリグリセリド値を測定した。なお測定は、それぞれ、グルコローダーGXT(A&T社製)によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法、ラクテート試薬(Lactate Reagent、Sigma社製)を用いた吸光度測定法、ワコトリグリセリドEテストワコーによる吸光度測定法にて行った。投薬終了時、及び、休薬2週間後の採血時にはDCA-2000(バイエルメ
- 20 ディカル社製)にて糖化ヘモグロビン率も測定した。

結果を第1図~第4図に示した。

- 第1図より、対照群では10週齢(投薬開始4週目)から血糖値が上昇し始め、12~14週齢(投薬開始6~8週目)には300mg/dl以上に達し、糖尿病が発症した状態となった。これに対し、化合物A投与群においては、血糖値の上昇
- 25 が用量依存的に抑制された。更に化合物Aの投与を中止すると、抑制されていた血糖値が上昇し、対照群と同程度の高血糖になり、糖尿病を発症した。従って、化合物Aの投与により、明らかにGKラットの糖尿病発症が抑制されたことが示された。

第2図より、化合物Aの糖尿病発症抑制効果は、血糖コントロールの指標である

糖化ヘモグロビンの値でも表されていた。すなわち、化合物A投与群の糖化ヘモグロビンの割合は、化合物Aの投与量依存的に減少し、糖尿病の発症が阻止されていることが示された。

さらに、化合物Aを休薬すると、糖化ヘモグロビンの割合も同程度まで上昇した。  
5 従って、化合物Aの投与により十分、血糖値が抑制されていたことが示された。

本試験において、第3図より、対照群においてはGKラットの糖尿病発症とともに高脂血症の指標の一つである血漿中トリグリセリド値の上昇が観察された。これに対し、化合物A投与群においては、血漿中トリグリセリド値が抑制あるいは阻止されることが示された。高脂血症はそれ自体が糖尿病のリスクファクターになるとともに、心疾患や脳卒中といった心血管系の疾患のリスクファクターであることも知られることから、第3図の結果は、FBPase阻害剤が糖尿病発症を抑制するとともに、高脂血症に伴って生じる代謝性疾患や大血管障害のリスクファクターの解除にも有効であることを示した。

一般に糖尿病患者は健常人に比べて肝臓における糖産生が亢進していることが知られている。肝臓における糖産生は糖新生とグリコーゲンの分解が関与し、糖尿病状態における肝臓中での糖産生の亢進は、糖新生が大きく寄与していると考えられる。糖新生はいくつかの律速酵素によって制御されており、これら律速酵素の一つであるFBPaseは肝臓および腎臓に局在し、糖新生に必須の酵素である。つまり、糖尿病と肝臓中のFBPase活性の間には密接な関係があると考えられる。  
15 従って、FBPase阻害剤を経口的に投与するとまず初めに門脈を通じ肝臓に高濃度に曝露されることから、FBPase阻害剤は肝臓における糖新生反応を強く抑制し、糖尿病発症に対して予防効果を示したと考えられる。さらに、今回の結果より、高脂血症に伴って生じる代謝性疾患や大血管障害の抑制にもFBPase阻害剤が有効であることが示された。

25 第4図より、乳酸値は試験期間中ほぼ一定の値であり、対照群と化合物A投与群に差はなかった。化合物Aはメトフォルミンに見られるような乳酸を上昇させるような副作用を有さず、安全に使用できると考えられる。さらに、観察期間を通じて、どの群においても下痢を代表とする消化器症状は観察されなかった。従って、

化合物Aは、メトフォルミンなどの持つ消化器に対する副作用はないものと考えられる。

メトフォルミンの血糖降下作用の機序の一つには肝臓における糖新生抑制が報告されている[ダイアビーツィス リサーチ アンド クリニカル プラクティス (Diabetes Research and Clinical Practice) 19巻11-17, 49-58頁1993年]。しかし、メトフォルミンの肝糖新生抑制のメカニズムは、糖新生基質の一つであるアラニンの肝臓内への取り込み抑制作用や、同じく糖新生基質であるピルビン酸の乳酸への還元作用とされており、そのため乳酸アシドーシスのような副作用が生じると考えられている。

さらに、メトフォルミンは消化器へ集積しやすい性質を持つため、消化器症状を来し易いと考えられる。以上の点でFBPase阻害剤とは作用機序が異なっていることから、メトフォルミンにみられる乳酸アシドーシスや消化器症状等の副作用は、化合物Aを代表とするFBPase阻害剤では生じないと考えられる。

#### (実施例2)

2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール(化合物A)の投与による、糖尿病発症前段階の症状である耐糖能不全(IGT)の改善効果

糖尿病発症前段階の症状であるIGTを有する6週齢のGKラット(日本チャールスリバー)あるいはZDFラット(日本チャールスリバー)を一晩絶食し、化合物Aを経口投与し、化合物A投与1時間後に50%グルコース溶液を2g/kgになるように経口投与する。グルコース投与1時間前、投与直前、投与30、60、120、240分後に尾静脈より血液を採取する。血糖値をグルコローダーGXT(A&T社製)によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法にて行う。

#### (実施例3)

2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール(化合物A)の投与による耐糖能不全(IGT)の改善効果

5 糖尿病を発症していない、IGTである6週齢のGKラット(日本チャールスリバー)を一晩絶食した後、化合物A(10mg/kg、20mg/kg又は40mg/kg)を経口投与し、化合物A投与1時間後に50%グルコース溶液((株)大塚製薬工場製)を2g/kgになるように経口投与した。対照群には50%グルコース溶液のみを2g/kgになるように経口投与した。グルコース投与直前、投与0.5、1、2、4時間後に尾静脈より血液を採取し、血糖値をグルコローダー  
10 GXT(A&T社製)によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法にて測定した。横軸に化合物A投与後の時間、縦軸に各個体の血糖値をプロットし、各点を直線で結んで得られたグラフの曲線下面積を算出した。算出された血糖値曲線下面積から、各群ごとに平均値及び標準誤差を算出し、第5図に示した。

第5図より、化合物A投与群の血糖値曲線下面積は、化合物Aの投与量依存的に  
15 減少していることから、糖負荷後の血糖値の上昇が、化合物Aの投与により明らかに抑制されていることが分かる。従って、FBPase阻害剤である化合物AはIGTの治療薬、予防薬として有用である。

#### (実施例4)

20 (6,7-ジエトキシーキナゾリン-4-イル)-[3-(2-メチルーチアゾール-4-イル)フェニル]アミン(化合物B)の投与による耐糖能不全(IGT)の改善効果

25 糖尿病を発症していない、IGTである6週齢のGKラット(日本チャールスリバー)を一晩絶食した後、化合物B(100mg/kg又は300mg/kg)を経口投与し、化合物B投与1時間後に50%グルコース溶液((株)大塚製薬工場製)を2g/kgになるように経口投与した。対照群には50%グルコース溶液のみを2g/kgになるように経口投与した。グルコース投与直前、投与0.5、1、2時間後に尾静脈より血液を採取し、血糖値をグルコローダーGXT(A&T社

製)によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法にて測定した。横軸に化合物B投与後の時間、縦軸に各個体の血糖値をプロットし、各点を直線で結んで得られたグラフの曲線下面積を算出した。算出された血糖値曲線下面積から、各群ごとに平均値及び標準誤差を算出し、第6図に示した。

- 5 第6図より、化合物B投与群の血糖値曲線下面積は、化合物Bの投与量依存的に減少していることから、糖負荷後の血糖値の上昇が、化合物Bの投与により明らかに抑制されていることが分かる。従って、FBPase阻害剤である化合物BはIGTの治療薬、予防薬として有用である。

- 10 一般に、糖尿病状態の耐糖能不全を改善する場合、大きく分けて3つの形式が考えられる。具体的には、生体内の糖利用を促進する、生体から糖排出を促す、そして、肝臓における糖産生を抑制するという3つがそれにあたる。さらに、肝臓における糖産生は糖新生が関わっており、FBPase阻害剤は肝臓における糖新生をその律速酵素であるFBPaseを阻害する事で抑制すると考えられる。よって、FBPaseを阻害することで肝臓における糖産生が抑制され、結果としてIGT  
15 が改善されると考えられる。

- 実際に、実施例3及び実施例4の結果より、全く異なる構造を有するFBPase阻害剤が同様のIGTの改善作用を示した。つまり、このようなIGTの改善効果は化合物特有の作用ではなく、上記のようなFBPaseの阻害作用に基づくものであると考えられる。従ってFBPase阻害作用を有する化合物はIGTの治療薬、予防薬として有用であると考えられる。  
20

### 製剤例

#### (1) カプセル剤

化合物A	10	mg
25 ラクトース	110	mg
コーン・スターチ	58	mg
ステアリン酸マグネシウム	2	mg
合計	180	mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、60メッシュの篩（メッシュの基準はTyler基準による）を通す。得られる粉末180mgをはかり分け、ゼラチンカプセル（No. 3）に充填し、カプセル剤を調製する。

（2）錠剤

5	化合物A	10 mg
	ラクトース	85 mg
	コーン・スターチ	34 mg
	微結晶セルロース	20 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
10	合計	150 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、各150mg重量の錠剤に圧縮成型する。必要ならば、これらの錠剤は糖またはフィルムで被覆してもよい。

（3）顆粒剤

	化合物A	10 mg
15	ラクトース	839 mg
	コーン・スターチ	150 mg
	<u>ヒドロキシプロピルセルロース</u>	<u>1 mg</u>
	合計	1000 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、純水で湿らし、バスケット式顆粒化機で顆粒化し、乾燥して顆粒剤を得る。

（産業上の利用の可能性）

本発明のFBPase阻害剤を含有する医薬は、糖尿病発症に対して優れた予防効果を有し、さらにメトフォルミンに見られるような副作用（乳酸値の上昇、消化器症状等）がないことから、安全で長期間容易に継続できる糖尿病発症予防薬として有用である。

また、本発明のFBPase阻害剤を含有する医薬は、IGT（特に糖尿病へと進行する過程において広く見られるIGT）の治療及び／又は予防にも有用である。

そして、本発明のFBPase阻害剤を含有する医薬は、IGTに関連する疾患（例えば、糖尿病、糖尿病合併症、高血圧症、動脈硬化症、大血管障害など）の予防にも有用である。

- 5 さらに、高脂血症の指標の一つである、血漿中トリグリセリドの上昇を阻止することから、高脂血症（主な症状としては例えば、高中性脂肪血症や高コレステロール血症など。）がリスクファクターである疾患（例えば、大血管障害など）の予防薬としても有用である。

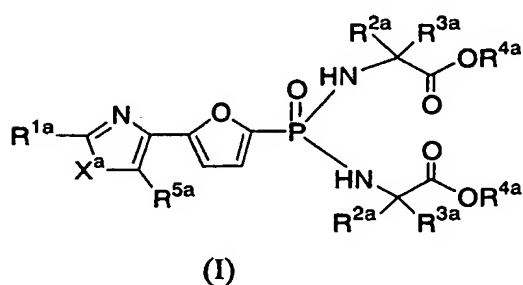
## 請求の範囲

1. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、糖尿病の発症予防薬。
- 5 2. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全の治療薬。
3. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全の予防薬。
4. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、糖尿病発症の前段階的症  
10 状としての耐糖能不全の治療薬。
5. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、糖尿病発症の前段階的症  
状としての耐糖能不全の予防薬。
- 15 6. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、高脂血症又は動脈硬化症  
の予防薬。
7. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全に関連する疾  
患の予防薬。
- 20 8. 耐糖能不全に関連する疾患が、糖尿病、糖尿病合併症、高血圧症、動脈硬化  
症又は大血管障害である請求項7に記載の予防薬。
9. 耐糖能不全に関連する疾患が、大血管障害又は動脈硬化症である請求項7に  
25 記載の予防薬。
10. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、消化器における副作用  
が生じない耐糖能不全の治療薬。

1 1. FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、消化器における副作用が生じない耐糖能不全に関連する疾患の予防薬。

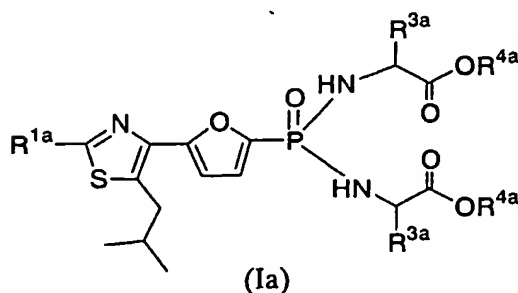
1 2. 耐糖能不全に関連する疾患が、大血管障害又は動脈硬化症である請求項 1  
5 1に記載の予防薬。

1 3. FBPase阻害剤が、一般式 (I)



〔式中、X<sup>a</sup>は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>1a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R<sup>2a</sup>及びR<sup>3a</sup>は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、R<sup>4a</sup>はC 1－4アルキル基を示し、R<sup>5a</sup>は水素原子、C 1－6アルキル基又はC 1－6アルキルチオ基を示す。〕を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項 1乃至1 2に記載の治療薬又は予防薬。

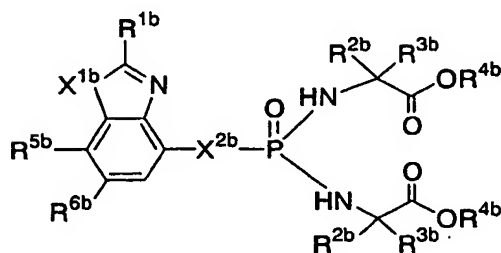
1 4. FBPase阻害剤が、一般式 (Ia)



[式中、 $R^{1a}$ はアミノ基（該アミノ基はC 1－6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{3a}$ は水素原子又はC 1－4 アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC 1－4 アルキル基を示す。] を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 1 2 に記載の治療薬又は予防薬。

5

# 1 5. FB P a s e 阻害剤が、一般式 (I I)



(II)

[式中、 $X^{1b}$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^{2b}$ はC 1－4 アルキレン基、C 1－4 オキシアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又はC 1－4 チオアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 $R^{1b}$ は水素原子、ハロゲン原子、C 1－6 アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1－4 アルキル基を示し、 $R^{4b}$ はC 1－4 アルキル基を示し、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。] を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 1 2 に記載の治療薬又は予防薬。

10

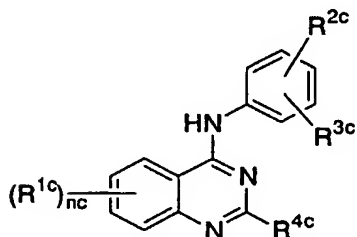
15

20

# 1 6. FB P a s e 阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)

ホスホンアミド} フラニル} チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-  
 4-{2-[5-(N, N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)  
 ホスホンアミド} フラニル} チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピ  
 5 エチル) ホスホンアミド} フラニル} チアゾール又はその薬理上許容される  
 塩である、請求項1乃至12に記載の治療薬又は予防薬。

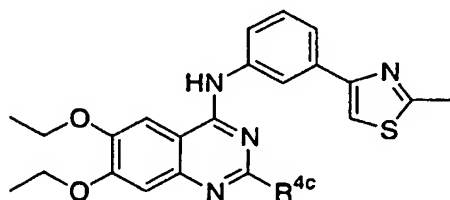
17. FBPase阻害剤が、一般式(III')



(III')

[式中、 $R^{1c}$ はC1-4アルコキシ基を示し、 $R^{2c}$ 及び $R^{3c}$ は同一若しくは異なって、チアゾリル基(該チアゾリル基はメチル基又はメトキシ基で1  
 10 個置換されていてもよい)、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、  
 $R^{4c}$ はC1-3アルキル基(該アルキル基はイミダゾリル基に1個置換され  
 ていてもよい)、C1-3ハロアルキル基、C1-3アミノアルキル基又は  
 水素原子を示し、 $n^c$ は1乃至3の整数を示す。] を有する化合物又はその  
 15 薬理上許容される塩である、請求項1乃至12に記載の治療薬又は予防薬。

18. FBPase阻害剤が、一般式(IIIa')

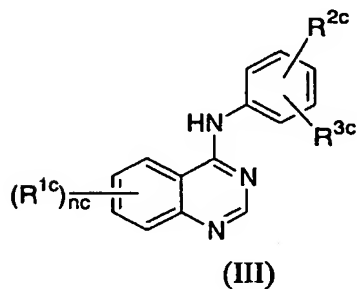


(IIIa')

[式中、 $R^{4c}$ はC 1－3アルキル基（該アルキル基はイミダゾリル基に1個置換されていてもよい）、C 1－3ハロアルキル基、C 1－3アミノアルキル基又は水素原子を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至12に記載の治療薬又は予防薬。

5

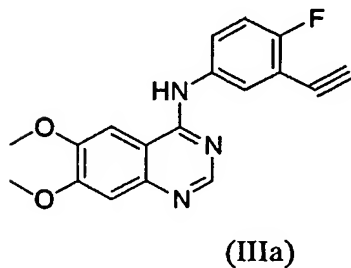
19. FB P a s e阻害剤が、一般式（III）



[式中、 $R^{1c}$ はC 1－4アルコキシ基を示し、 $R^{2c}$ 及び $R^{3c}$ は同一若しくは異なって、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、 $n^c$ は1乃至3の整数を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至12に記載の治療薬又は予防薬。

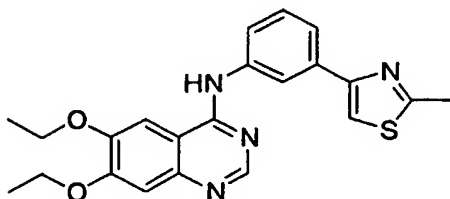
10

20. FB P a s e阻害剤が、下記式（IIIa）で表される、



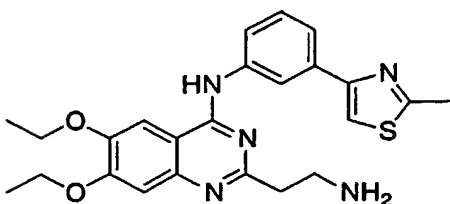
15

(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニル-4-フルオロフェニル) - アミン、下記式 (IIIb) で表される、



(IIIb)

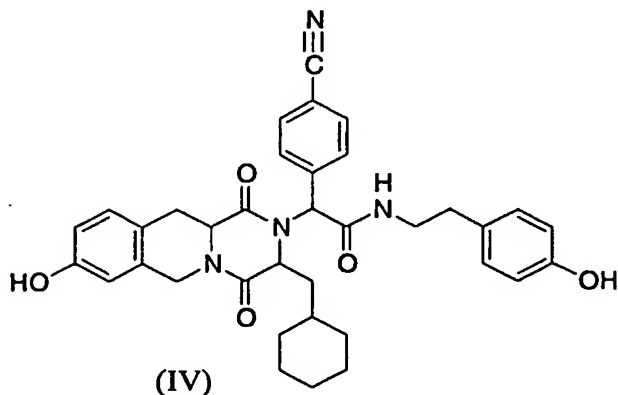
(6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-イル) - [3-(2-メチルーチアゾール-4-イル)フェニル] - アミンもしくは下記式 (IIIc) で表される、



(IIIc)

(2-アミノエチル-6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-イル) - [3-(2-メチルーチアゾール-4-イル)フェニル] アミン又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 12 に記載の治療薬又は予防薬。

10 21. FBPaase 阻害剤が下記式 (IV) で表される



(IV)

2- (4-シアノフェニル) - 2- [(3S, 11aS) - 3-シクロヘキシルメチル-8-ヒドロキシ-1, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 6, 11, 11a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-b]イソキノリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至12に記載の治療薬又は予防薬。

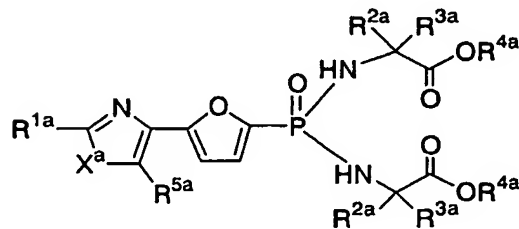
22. FBPAse阻害剤を有効成分として含有する糖尿病の予防のための組成物。

23. 1種又は2種以上のFBPAse阻害剤を有効成分として含有する耐糖能不全の治療のための組成物。

24. 1種又は2種以上のFBPAse阻害剤を有効成分として含有する、耐糖能不全に関連する疾患の予防のための組成物。

25. 耐糖能不全に関連する疾患が、大血管障害又は動脈硬化症である請求項24に記載の組成物。

26. FBPAse阻害剤が、一般式(I)

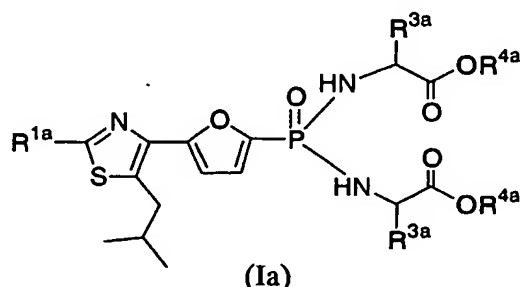


(I)

[式中、X<sup>a</sup>は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>1a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基(該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い)を示し、R<sup>2a</sup>及びR<sup>3a</sup>は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R<sup>4a</sup>はC1

ー４アルキル基を示し、 $R^{5a}$ は水素原子、 $C1-6$ アルキル基又は $C1-6$ アルキルチオ基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項２２乃至２５に記載の予防又は治療のための組成物。

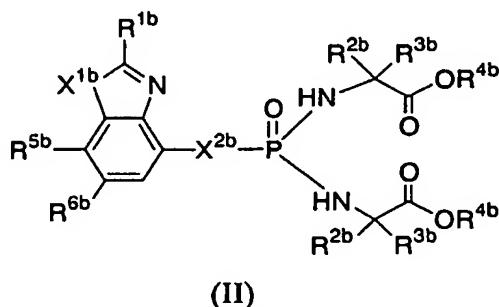
5 27. FBPa se 阻害剤が、一般式 (I a)



[式中、 $R^{1a}$ はアミノ基（該アミノ基は $C1-6$ アルキル基で１又は２個置換されていても良い）を示し、 $R^{3a}$ は水素原子又は $C1-4$ アルキル基を示し、 $R^{4a}$ は $C1-4$ アルキル基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項２２乃至２５に記載の予防又は治療のための組成物。

10

28. FBPa se 阻害剤が、一般式 (I I)



[式中、 $X^{1b}$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^{2b}$ は $C1-4$ アルキレン基、 $C1-4$ オキシアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又は $C1-4$ チオアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 $R^{1b}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C1-6$ アルキル基又はアミノ基（該アミノ基は $C1-6$ アルキル基で１又は２個置換されていても良い）を示し、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一若しくは異なって、水素原子又は $C1-4$ アル

15

キル基を示し、 $R^{4b}$ はC 1 - 4 アルキル基を示し、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC 1 - 6 アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項 2 2 乃至 2 5 に記載の予防又は治療のための組成物。

2 9. F B P a s e 阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール又はその薬理上許容される塩である、請求項 2 2 乃至 2 5 に記載の予防又は治療のための組成物。

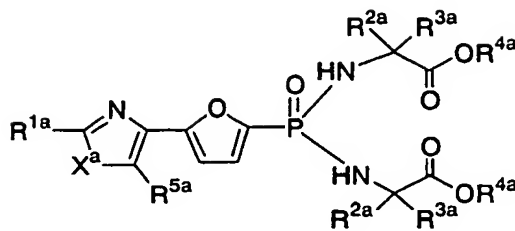
3 0. 糖尿病の予防のための医薬を製造するためのF B P a s e 阻害剤の使用。

3 1. 耐糖能不全の治療のための医薬を製造するためのF B P a s e 阻害剤の使用。

3 2. 耐糖能不全に関連する疾患の予防のための医薬を製造するためのF B P a s e 阻害剤の使用。

3 3. 耐糖能不全に関連する疾患が、大血管障害又は動脈硬化症である、請求項 3 2 に記載のF B P a s e 阻害剤の使用。

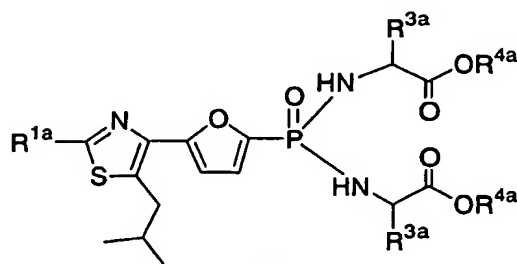
## 34. FBPase阻害剤が、一般式 (I)



(I)

〔式中、 $X^a$ は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $R^{1a}$ は水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{5a}$ は水素原子、C 1－6アルキル基又はC 1－6アルキルチオ基を示す。〕を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項30乃至33に記載の使用。

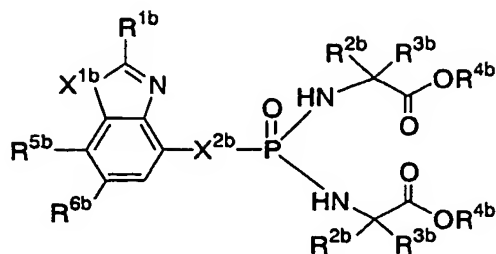
## 35. FBPase阻害剤が、一般式 (Ia)



(Ia)

〔式中、 $R^{1a}$ はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{3a}$ は水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC 1－4アルキル基を示す。〕を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項30乃至33に記載の使用。

## 36. FBPa se 阻害剤が、一般式 (I I)



(II)

〔式中、 $X^{1b}$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^{2b}$ はC 1－4アルキレン基、C 1－4オキシャルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又はC 1－4チオアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 $R^{1b}$ は水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{4b}$ はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基、C 1－6アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。〕を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項30乃至33に記載の使用。

37. FBPa se 阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-〔2-〔5-(N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-〔2-〔5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-〔2-〔5-(N, N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピルチオ-4-〔2-〔5-(N, N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール又はその薬理上許容される塩である、請求項30乃至33に記載の使用。

38. FBPa se 阻害剤の薬理的な有効量を温血動物に投与する糖尿病の予防方法。

39. FBPa se 阻害剤の薬理的な有効量を温血動物に投与する耐糖能不全の  
5 治療方法。

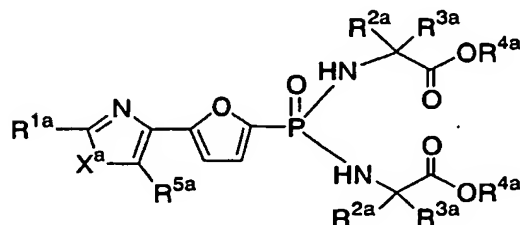
40. FBPa se 阻害剤の薬理的な有効量を温血動物に投与する耐糖能不全に  
関連する疾患の予防方法。

10 41. FBPa se 阻害剤の薬理的な有効量を温血動物に投与する、耐糖能不全  
を改善することによる耐糖能不全に関連する疾患の予防方法。

42. 耐糖能不全に関連する疾患が、大血管障害又は動脈硬化症である、請求項  
40又は41に記載の予防方法。

15

43. FBPa se 阻害剤が、一般式 (I)

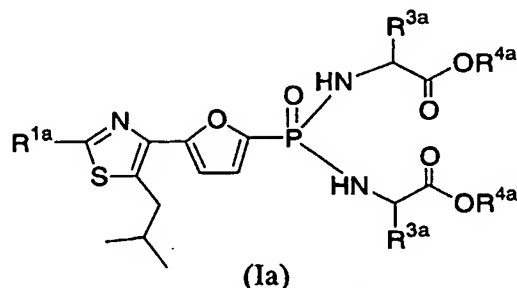


(I)

[式中、X<sup>a</sup>は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>1a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R<sup>2a</sup>及びR<sup>3a</sup>は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R<sup>4a</sup>はC1-4アルキル基を示し、R<sup>5a</sup>は水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルチオ基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項38乃至42に記載の予防又は治療方法。

20

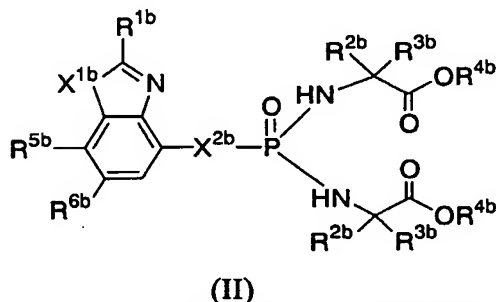
## 44. FB P a s e 阻害剤が、一般式 (I a)



[式中、 $R^{1a}$ はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{3a}$ は水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC 1－4アルキル基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項38乃至42に記載の予防又は治療方法。

5

## 45. FB P a s e 阻害剤が、一般式 (I I)



[式中、 $X^{1b}$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^{2b}$ はC 1－4アルキレン基、C 1－4オキシアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又はC 1－4チオアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 $R^{1b}$ は水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{4b}$ はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基、C 1－6アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容され

10

15

る塩である、請求項 38 乃至 42 に記載の予防又は治療方法。

46. FBPase 阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピルチオ-4-{2-[5-(N, N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル}チアゾール又はその薬理上許容される塩である、請求項 38 乃至 42 に記載の予防又は治療方法。

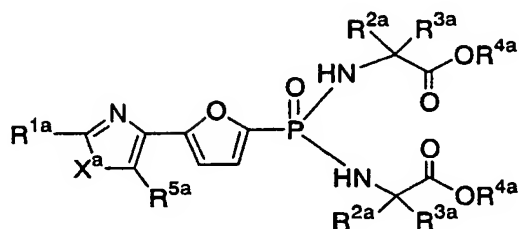
47. 糖尿病の予防のための FBPase 阻害剤の投与。

48. 耐糖能不全の治療のための FBPase 阻害剤の投与。

49. 耐糖能不全に関連する疾患の予防のための FBPase 阻害剤の投与。

50. 耐糖能不全に関連する疾患が、大血管障害又は動脈硬化症である、請求項 49 に記載の投与。

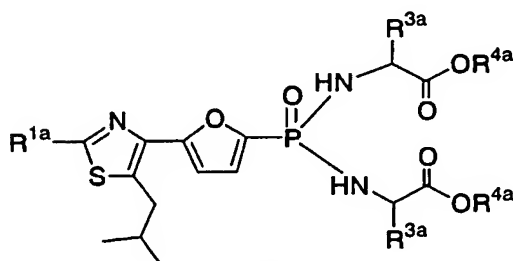
## 51. FB P a s e 阻害剤が、一般式 (I)



(I)

[式中、 $X^a$ は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $R^{1a}$ は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC1-4アルキル基を示し、 $R^{5a}$ は水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルチオ基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項47乃至50に記載の投与。

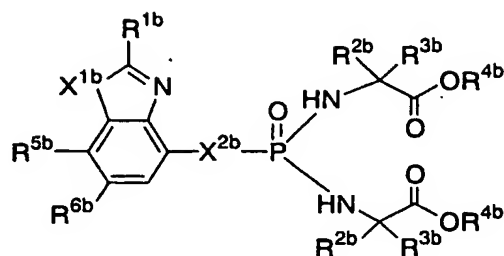
## 10 52. FB P a s e 阻害剤が、一般式 (Ia)



(Ia)

[式中、 $R^{1a}$ はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{3a}$ は水素原子又はC1-4アルキル基を示し、 $R^{4a}$ はC1-4アルキル基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項47乃至50に記載の投与。

## 53. FBPaase阻害剤が、一般式 (II)



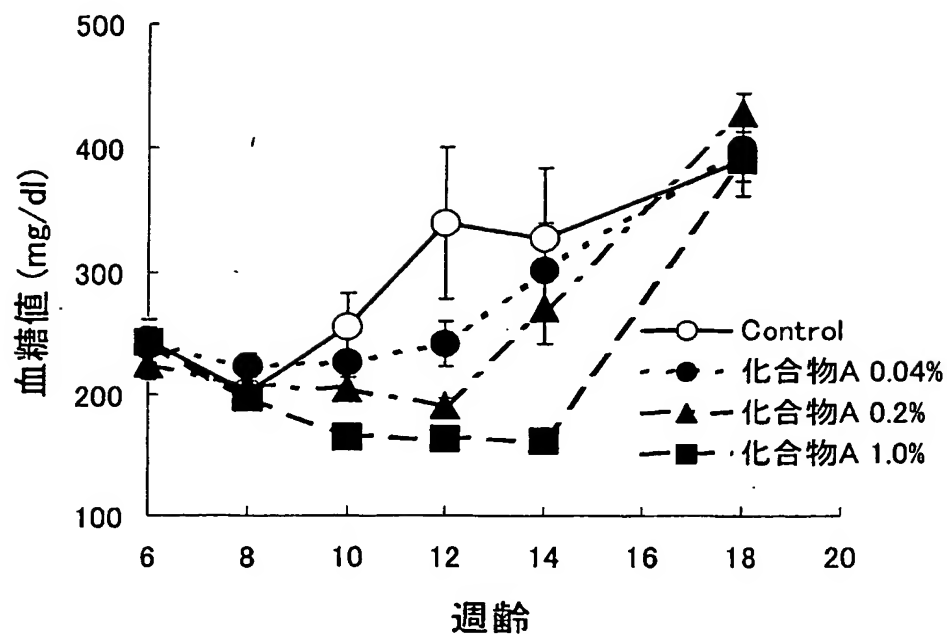
(II)

〔式中、 $X^{1b}$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^{2b}$ はC 1－4アルキレン基、C 1－4オキシアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又はC 1－4チオアルキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 $R^{1b}$ は水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ は同一若しくは異なって、水素原子又はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{4b}$ はC 1－4アルキル基を示し、 $R^{5b}$ 及び $R^{6b}$ は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基、C 1－6アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC 1－6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。〕を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項47乃至50に記載の投与。

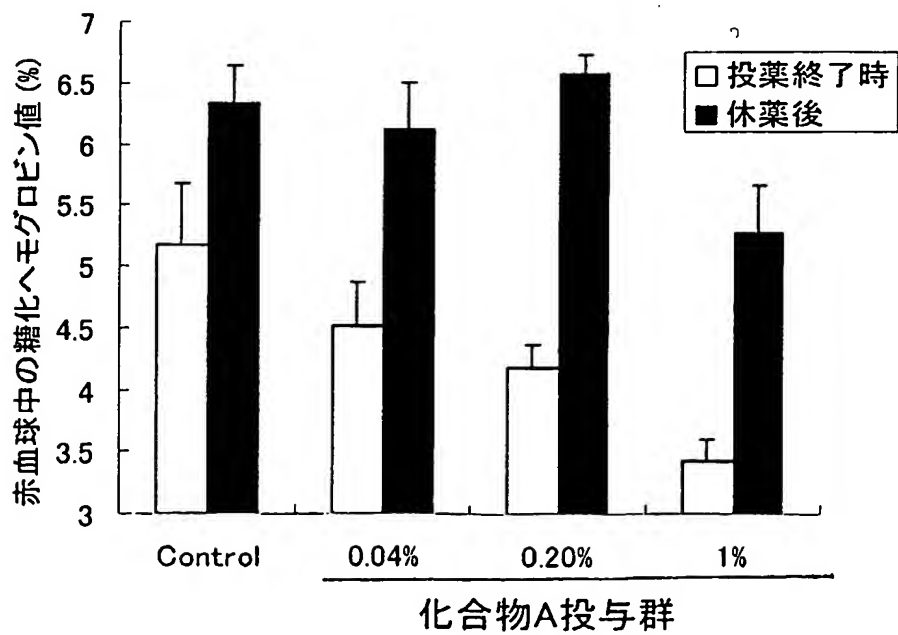
54. FBPaase阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-〔2-〔5-  
 (N, N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-〔2-〔5-  
 (O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-  
 4-〔2-〔5-(N, N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピルチオ-4-〔2-〔5-(N, N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド〕フラニル〕チアゾール又はその薬理上許容される

塩である、請求項 47 乃至 50 に記載の投与。

第1図



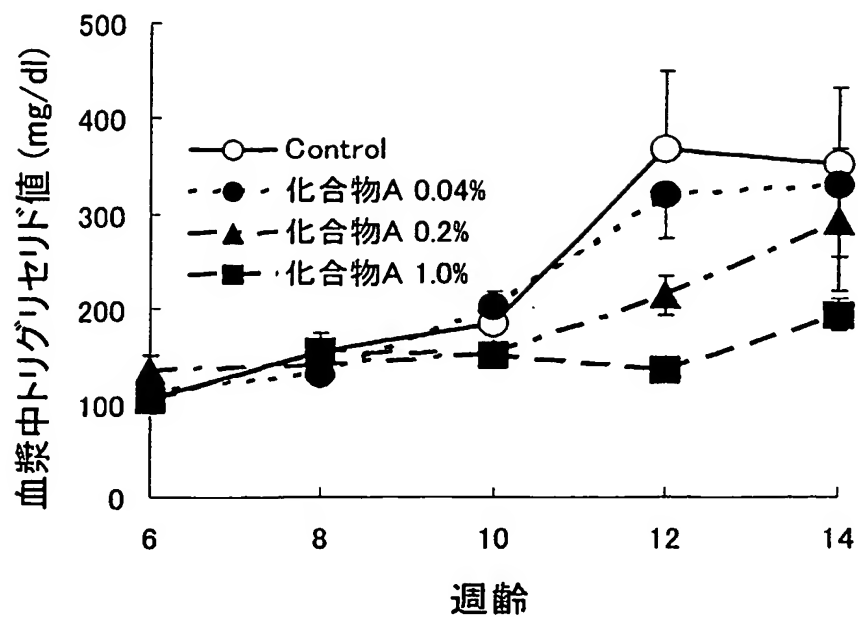
第2図



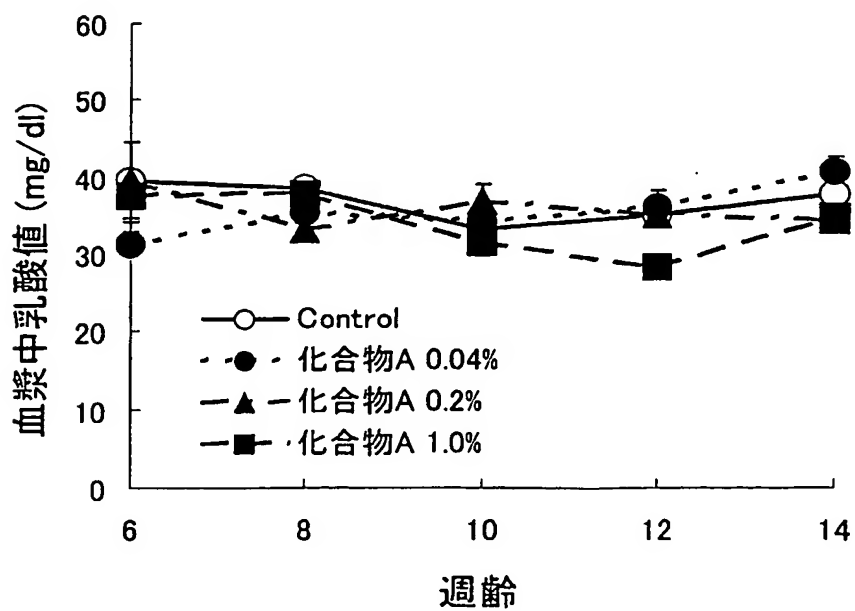
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2/3

第3図

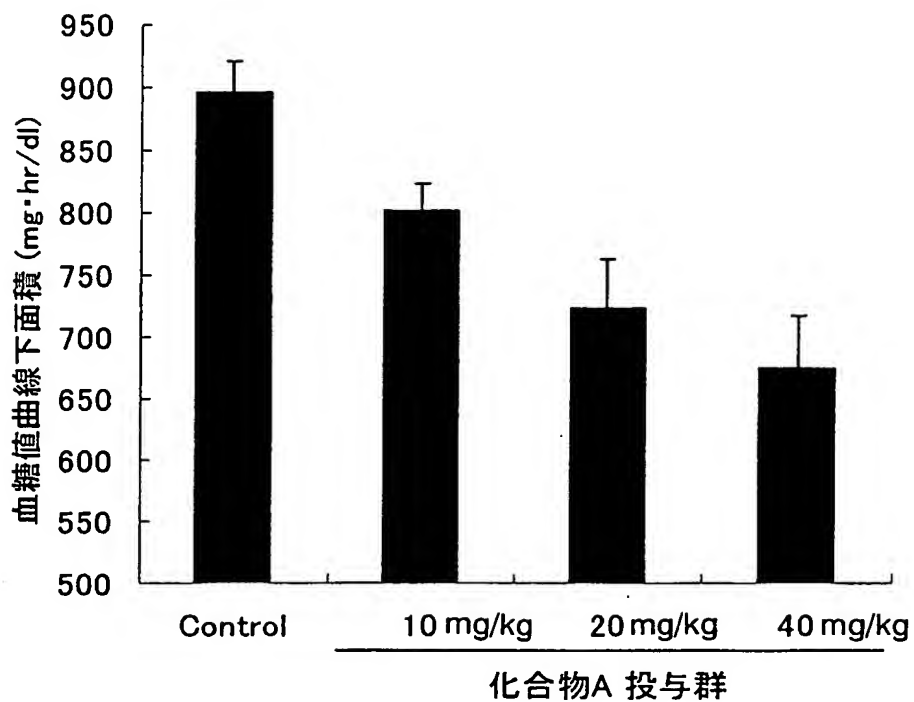


第4図

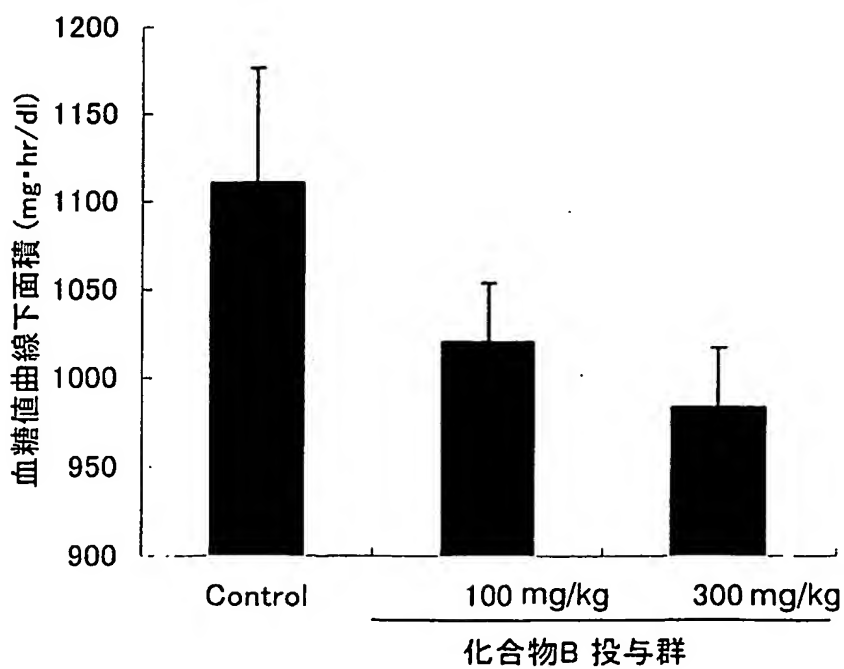


**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

第5図



第6図



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09348

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/4985, 31/517, 31/675, A61P3/10, 9/10, 9/12, 43/00, C07D239/94, 417/12, 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/4985, 31/517, 31/675, A61P3/10, 9/10, 9/12, 43/00, C07D239/94, 417/12, 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 01/47935 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC.), 05 July, 2001 (05.07.01), & JP 2003-519154 A Page 3, lines 16 to 24; page 99, lines 4 to 12; page 182, lines 13 to 15	1-16, 22-37 17-21
P, X Y	Wright SW. et al., Allosteric inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase by anilinoquinazo lines., J.Med.Chem., 29 August, 2002 (29.08.02); 45(18): 3865-77	1-12, 17-20, 22-25, 30-33 13-16, 21, 26-29
X Y	Wright SW. et al., Allosteric inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase by anilinoquinazo lines., Bioorg.Med.Chem.Lett., 08 January, 2001 (08.01.01); 11(1):17-21	1-12, 19, 20, 22-25, 30-33 13-18, 21, 26-29, 34-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 October, 2003 (08.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09348

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/47549 A1 (ONTOGEN CORP.), 23 September, 1999 (23.09.99),	1-12, 21-25, 30-33
Y	& JP 2001-294586 A Claim 2	13-20, 26-29, 34-37
Y	Knowler WC. et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin., N.Engl.J.Med., 07 February, 2002 (07.02.02); 346(6):393-403. (abstract), Medline (PubMed) [online], PMID 11832527	1-37
Y	Sartor G. et al., Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. Diabetes., 1980 January; 29(1):41-9. (abstract) Medline(PubMed) [online], PMID 7380107	1-37
Y	Nolan JJ. et al., Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone., N.Engl.J.Med., 03 November, 1994 (03.11.94); 331(18):1188-93. (abstract) Medline(PubMed) [online], PMID 7935656	1-37
Y	Antonucci T. et al., Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidine dione troglitazone., Diabetes Care., 1997 February; 20(2):188-93. (abstract) Medline (PubMed) [online], PMID 9118772	1-37

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09348

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38 - 54

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 38 to 54 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The matter common to claims 1 and 6 resides exclusively in using "an FBPase inhibitor" as a preventive. As described in, for example, WO01/47935A2, however, it had been publicly known to use an FBPase inhibitor as drugs such as a remedy for diabetes. Thus, use of the FBPase inhibitor as a drug cannot be considered as a technical feature making a contribution over the prior art. Concerning the use for preventing the onset of diabetes and the use for preventing hyperlipemia or arteriosclerosis (in particular, one not accompanying diabetes or impaired glucose tolerance), moreover, it seems that no close relevancy (for example, having a common mechanism) was recognized by a person skilled in the art at the point of (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09348

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

the application of the present case. Such being the case, it cannot be considered that these claims have a special technical feature in common and, therefore, claim 6 cannot be referred to as having a relationship with claims 1 to 5 and claims 7 to 54 so linked as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, 31/4985, 31/517, 31/675, A61P3/10, 9/10, 9/12, 43/00, C07D239/94, 417/12, 471/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, 31/4985, 31/517, 31/675, A61P3/10, 9/10, 9/12, 43/00, C07D239/94, 417/12, 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE(STN) CAPLUS(STN) EMBASE(STN) BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/47935 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC.)	1-16, 22-37
Y	2001. 07. 05 & JP 2003-519154 A 第3頁16-24行、第99頁4-12行、 第182頁13-15行	17-21
P, X	Wright SW et al. Allosteric inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase by anilinoquinazolines. J Med Chem. 2002 Aug 29;45 (18):3865-77.	1-12, 17-20, 22-25, 30-33
Y		13-16, 21, 26-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 10. 03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Wright SW et al. Allosteric inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase by anilinoquinazolines. Bioorg Med Chem Lett. 2001 Jan 8;11(1):17-21.	1-12, 19, 20, 22-25, 30-33
Y		13-18, 21, 26-29, 34-37
X	WO 99/47549 A1 (ONTOGEN CORPORATION) 1999. 09. 23 & JP 2001-294586 A	1-12, 21-25, 30-33
Y	請求項 2	13-20, 26-29, 34-37
Y	Knowler WC et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403. (abstract) Medline(PubMed) [online], PMID 11832527	1-37
Y	Sartor G et al. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. Diabetes. 1980 Jan;29(1):41-9. (abstract) Medline(PubMed) [online], PMID 7380107	1-37
Y	Nolan JJ et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1188-93. (abstract) Medline(PubMed) [online], PMID 7935656	1-37
Y	Antonucci T et al. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. Diabetes Care. 1997 Feb;20(2):188-93. (abstract) Medline(PubMed) [online], PMID 9118772	1-37

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 38-54 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 38-54 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 及び 6 の共通事項は「FBPase 阻害剤」を予防薬に用いることのみであるが、例えば WO 01/47935 A2 に記載されているとおり、FBPase 阻害剤は糖尿病治療薬等の医薬として用いることが公知の物質であるから、当該 FBPase 阻害剤を医薬として用いることを、先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。また、糖尿病の発症予防用途と高脂血症又は動脈硬化症の予防用途 (特に糖尿病、耐糖能不全に付随しないもの) について、本願出願時、メカニズムが共通している等の密接な関連性があるものとして当業者に認識されていたものとも認められない。してみると、両クレームは特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、請求の範囲 1-5, 7-54 に対して請求の範囲 6 は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**